

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-111836

(P2003-111836A)

(43) 公開日 平成15年4月15日 (2003. 4. 15)

(51) Int. CL ⁷	識別記号	F I	ページ* (参考)
A 6 1 M 1/14	5 8 0	A 6 1 M 1/14	5 8 0 4 C 0 7 7
A 6 1 L 33/00		1/18	5 2 5 4 C 0 8 1
A 6 1 M 1/18	5 2 5	B 0 1 D 63/02	4 D 0 0 6
B 0 1 D 63/02		69/12	
69/12		A 6 1 L 33/00	C
		審査請求 未請求 請求項の数4	OL (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2002-185572 (P2002-185572)

(22) 出願日 平成14年6月26日 (2002. 6. 26)

(31) 優先権主張番号 特願2001-195980 (P2001-195980)

(32) 優先日 平成13年6月28日 (2001. 6. 28)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 望月 明

山梨県中巨摩郡昭和町築地新居1727番地の

1 テルモ株式会社内

(72) 発明者 志村 賢一

山梨県中巨摩郡昭和町築地新居1727番地の

1 テルモ株式会社内

(74) 代理人 100080159

弁理士 渡辺 望 他 (外1名)

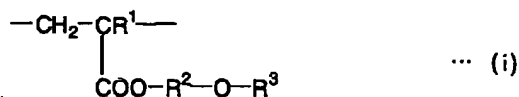
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工心肺回路システム

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 熱安定性が高く血液適合性に優れた人工心肺回路システムの提供。

【解決手段】 一方の面が血液と接触する血液接触部を構成し、他方の面が気体と接触する気体接触部を構成するガス交換用多孔質中空糸膜と、該中空糸膜を収納するハウジングとからなる中空糸膜型人工肺を備える人工心肺回路システムであって、少なくとも前記中空糸膜型人工肺の血液接触部の一部が下記一般式(1)で表される繰り返し単位を主構成成分とし、65℃での粘度が5,000ポイズ(500Pa・s)以上の高分子材料で被覆されていることを特徴とする人工心肺回路システム。

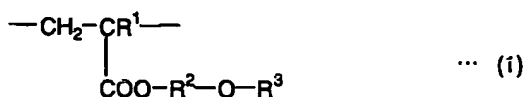


(式中、R¹ は水素またはメチル基であり、R² は炭素数1～4のアルキレン基であり、R³ は炭素数1～4のアルキル基である。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】一方の面が血液と接触する血液接触部を構成し、他方の面が気体と接触する気体接触部を構成する複数のガス交換用多孔質中空糸膜と、該中空糸膜を収納するハウジングとからなる中空糸膜型人工肺を備える人工心肺回路システムであって、少なくとも前記中空糸膜型人工肺の血液接触部の一部が下記一般式(1)で表される繰り返し単位を主構成成分とし、65℃での粘度が5,000ポイズ(500Pa・s)以上の高分子材料で被覆されていることを特徴とする人工心肺回路システム。

【化1】



(式中、R¹ は水素またはメチル基であり、R² は炭素数1~4のアルキレン基であり、R³ は炭素数1~4のアルキル基である。)

【請求項2】前記高分子材料が、ポリメトキシエチルアクリレート(R¹ が水素であり、R² がエチレン基であり、R³ がメチル基)である請求項1に記載の人工心肺回路システム。

【請求項3】前記高分子材料の65℃での粘度が7,800ポイズ(780Pa・s)以上である請求項1または2に記載の人工心肺回路システム。

【請求項4】前記高分子材料の被覆量が0.02~0.5g/m²である請求項1ないし3のいずれかに記載の人工心肺回路システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体適合性に優れた人工心肺回路システムに関する。さらに詳しくは血液適合性に優れたポリアルコキシアルキル(メタ)アクリレート系の高分子材料で被覆された血液接触部を有する人工心肺回路システムに関する。

【0002】

【従来の技術】近年、高分子材料を用いた医療用具が多方面に開発され使用されている。例えば、人工腎臓、人工肺膜、血漿分離膜、カテーテル、人工血管、人工関節、人工皮膚などである。人工高分子は生体内に入ると生体にとっては異物となるため種々の生体防御反応を惹起させ、生体にとって好ましくないことが起きる。このため生体反応を起こさない、即ち生体適合性または血液適合性に優れた材料の開発が期待されているのが現状である。血液適合性、とりわけ血小板適合性については親水相および疎水相のマイクロ相分離構造をもつ材料が優れていることが知られている。しかし、このためには特定のサイズの相分離を発現させる必要があり、この構造をコン

トロールする条件が狭い範囲に限定されるため、用途に制限がある。また、ポリエチレングリコール等のヒドロゲルを材料表面に形成させることによって血小板適合性が発現できることが知られているが、短時間の適合性に留まり、長期にわたる適合性発現は難しい。一方、ポリプロピレンやポリエチレンテレフタレート等の疎水性材料表面には血小板は顕著に粘着し、活性化が起きることが知られている。

【0003】一方、血液適合性における補体系に対する適合性は、補体活性がセルロースやエチレンービニルアルコール共重合体において顕著であり、これらの高分子材料中に存在する水酸基が活性化原因であることが知られている。逆に疎水性材料のポリプロピレン等は補体活性が少ないことが知られている(人工臓器16(2)、1045-1050、(1987))。血小板適合性、抗補体活性、表面の調整のしやすさ等をバランスよく有する材料としてポリアルコキシアルキル(メタ)アクリレートが開平4-152952号公報に開示されている。しかし、本材料はガラス転移温度が0℃以下にある非晶性の高分子材料であり、室温では固い鉛状であり流動は殆どしない状態にあるが、温度が加わると当然、流動性を発現する。このため本材料を被覆した医療用具は、本材料の流動特性が大きな問題となる。即ち、被覆溶媒を蒸発させるために加温したり、ガス滅菌時の加温等、熱のかかる製造プロセスを経る際に大きく影響を受けることがある。また、例えば輸送過程において、夏季の自動車内に放置された場合も高温環境に曝されることになり、品質性能の安定化に大きな問題となる可能性がある。具体的には、ポリアルコキシアルキルメタクリレートを中空糸膜型人工肺に適用した場合、上述のようなことで温度が加わった場合、該高分子材料の流動性が高くなり、その微細孔内に浸入し、ガス交換性能が低下するという恐れが生じる。

【0004】

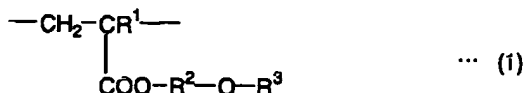
【発明が解決しようとする課題】本発明は高温でも、ある粘度以上を有するアルコキシアルキル(メタ)アクリレートで血液接触部を被覆することにより、安定性の高い生体適合性を有する人工心肺回路システムを提供することを目的とする。具体的には65℃での融体粘度が5,000ポイズ(500Pa・s)以上であるポリアルコキシアルキル(メタ)アクリレートを使用することで本目的を達成することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、一方の面が血液と接触する血液接触部を構成し、他方の面が気体と接触する気体接触部を構成する複数のガス交換用多孔質中空糸膜と、該中空糸膜を収納するハウジングとからなる中空糸膜型人工肺を備える人工心肺回路システムであって、少なくとも前記中空糸膜型人工肺の血液接触部の一部が下記一般式(1)で表される繰り返し単位を主構成

成分とし、65℃での粘度が5,000ポイズ(500 Pa・s)以上の高分子材料で被覆されていることを特徴とする人工心肺回路システムである。

【化2】



(式中、R¹ は水素またはメチル基であり、R² は炭素数1～4のアルキレン基であり、R³ は炭素数1～4のアルキル基である。)

【0006】前記高分子材料が、ポリメトキシエチルアクリレート(R¹ が水素であり、R² がエチレン基であり、R³ がメチル基)である前記記載の人工心肺回路システムである。

【0007】前記高分子材料の65℃での粘度が7,800ポイズ(780 Pa・s)以上である前記記載の人工心肺回路システムである。

【0008】前記高分子材料の被覆量が0.02～0.5 g/m²である前記記載の人工心肺回路システムである。

【0009】本発明の人工心肺回路システムは、開心術などの際に、生体肺に代わり、血液中の二酸化炭素を除去し、血液中に酸素を添加するための体外血液循環回路システムであり、人工心肺回路システムを構成する部品として、中空糸膜型人工肺の他に、動脈フィルター、バブルトラップ、リザーバー、カーディオブレギア、遠心ポンプ、カニューレ、およびこれらを連結するチューブはコネクターなどを有していてもよい。本発明における中空糸膜型人工肺は、具体的には複数の多孔質中空糸膜である多孔質膜を介して血液接触部側に血液流入口と血液流出口とを備えた血液流路が形成され、気体接触部側にガス流入口とガス流出口とを備えた気体流路が形成されている。中空糸膜型人工肺はガス交換能を高めるため、数10オングストロームから0.1 μmの孔径を有する微細孔が無数に開いたポリプロピレン等の疎水性材料から出来ている中空糸を多数本用い(特開平7-313854号公報記載)、ガスは中空糸の内側を層流で流れ、血液は外筒と中空糸の隙間を流れるようになっている。中空糸膜は、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリテトラフルオロエチレン等の合成高分子材料を用いることができる。本発明の人工心肺回路システムは、中空糸膜型人工肺の血液接触部の少なくとも一部が特定の高分子材料で被覆されており、中空糸膜型人工肺以外の構成部品の血液接触部も、特定の高分子材料で被覆されていることが好ましい。

【0010】以下、本発明における中空糸膜型人工肺について好適な1例を図1を用いて詳細に説明するが、本

発明はこれらに限定されない。図1は、本発明の一実施態様である中空糸膜型人工肺の組み立て状態を示している。この中空糸膜型人工肺50は、筒状体のハウジング51と、このハウジング51内全体に広がってガス交換膜となる中空糸膜52が収納されている。多孔質中空糸膜52は、内部に空洞を有する円柱状で外表面と内表面を有し、その側面には、多数の微細孔を有している。これにより中空糸膜52は、その膜壁に中空糸膜の内部と外部を連通するガス流路を形成する多数の微細孔を有している。中空糸膜52の両端部は、それぞれの開口が閉塞されない状態で隔壁53、54によりハウジング51に液密に固着されている。そして、この隔壁53、54により、ハウジング51内部は、中空糸膜外表面とハウジング51の内壁と隔壁53、54により形成される第1の物質移動室である血液流路56と、中空糸膜(中空糸)内部に形成される第2の物質移動室である気体流路55とに区画される。

【0011】ハウジング51には、その一方の端部付近には酸素を含むガスのガス流入口60が、他端付近には、そのガス流出口65が設けられている。従って、図1の膜型人工肺50では、血液と気体との間でガス交換が行われる中空糸膜52は、微細孔を有する膜壁であり、その一方の面の血液と接触する血液接触部が、中空糸膜52の外表面で構成され、他方の面の気体接触部は中空糸膜52の内表面で構成される。

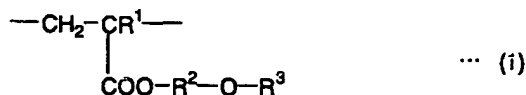
【0012】本発明に用いられる中空糸膜人工肺は、中空糸膜52を介して血液接触部側に血液流入口57と血液流出口58とを備えた血液流路56が形成され、気体接触部側にガス流入口60とガス流出口65とを備えた気体流路55が形成されている。さらに、隔壁53の外側には、ガス流入口60と環状凸部61を有する流路形成部材63がネジリング64により固定されており、また隔壁54の外側には、ガス流出口65と環状凸部66を有する流路形成部材67がネジリング68により固定されている。そして、流路形成部材63、67の凸部70、71は、隔壁53、54に当接しており、この凸部70、71の外側周縁には、ネジリング64、68のそれぞれに設けられた少なくとも2つの孔75、76、77、78の一方よりシール剤が充填され、流路形成部材63、67を隔壁53、54に液密に固着している。本発明において、以上で説明した中空糸膜型人工肺では、中空糸膜52の血液接触部の少なくとも1部、すなわち中空糸膜の少なくとも血液と接触する面、好ましくは中空糸膜の外表面の少なくとも1部が以下で説明する特定の高分子材料で被覆されている。

【0013】中空糸膜の血液接触部の全体が、被覆されてもよいし、その一部であってもよい。被覆量は血液接触部で平均0.02～0.5 g/m²とするのが好ましく、0.05～0.2 g/m²とするのがより好ましい。この範囲であると、血液適合性と熱安定性の優れた

人工心肺回路システムが得られる。

【0014】本発明では、一般式(1)で表される繰り返し単位、アルコキシアルキル(メタ)アクリレート構成単位とする合成高分子材料で中空糸膜の血液接触部を被覆する。

【化3】



式中、 $\text{R}^3\text{---O---}$ は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数が1~4のアルコキシ基であり、 $\text{---R}^2\text{---}$ は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等の炭素数が1~4のアルキレン基であり、 R^1 は水素またはメチル基である。これらの組み合わせの中でも特に $\text{R}^3\text{---O---}$ がメトキシ基、 $\text{---R}^2\text{---}$ がエチレン基、 R^1 が水素であるメトキシエチルアクリレートであることが、生体適合性、経済性の点から望ましい。

【0015】前記高分子材料の粘度は、65℃で5,000ポイズ(500Pa・s)以上であり、好ましくは7,800ポイズ(780Pa・s)以上、より好ましくは15,000ポイズ(1,500Pa・s)~20,000ポイズ(2,000Pa・s)である。この範囲であると人工肺に求められる熱安定性が得られること、即ち、アルコキシアルキル(メタ)アクリレートの自己流動に伴う、多孔質膜の微細孔の閉塞が防げる効果を有する。

【0016】一般にアルコキシアルキル(メタ)アクリレート系高分子材料はガラス転移温度が室温以下であるため、室温では鉛状であり、分子量に依存した流動性を示す。人工肺膜などの多孔体に被覆した後、溶媒溜去や滅菌工程、あるいは流通過程において60~70℃程度の温度がかかることがある。このため、被覆されたポリマーは粘度が低下し流動性が増す。このとき粘度が下がり過ぎると、毛細管現象により、微細孔内に該高分子材料が吸収されてしまうことが起きる。このことは微細孔の閉塞を意味し、ガス交換性能が低下するという可能性を示している。ガス交換性能の低下は15%程度であれば、臨床上、大きな問題にならないが、それ以上に膜性能が低下すると問題が考えられる。ガス交換性能の測定は、具体的には例えば、実施例1に記載のガスフラックス法により行うことができる。

【0017】粘度は分子量分布に大きく影響されるため、望ましい分子量を一概に規定することは出来ないが、重量平均分子量(Mw)を数平均分子量(Mn)で割った比(Mw/Mn)が1~1.5程度の分子量分布の範囲が狭いポリマーの場合、好ましくはMwが40,000以上、より好ましくは60,000程度以上が一

つの目安となる。一方、重量平均分子量(Mw)と数平均分子量(Mn)の比(Mw/Mn)が2.0~3.0であるように、分子量分布の範囲が広い場合は、Mwは20万前後以上が目安となる。本発明における粘度とは回転粘度計に基づく粘度であり、本検討では東京計器社製E型粘度計 Visconic EHD型、回転円錐版はコーン型、直径15.4mmのものをを用い、回転数は0.5rpm、温度65℃にて測定した。

【0018】本発明に使用されるポリアルコキシアルキル(メタ)アクリレートは公知の重合/精製方法によって得られる。即ち過酸化物質やアゾ化合物等を開始剤としたラジカル重合やガンマ線等の放射線を用いた放射線ラジカル重合、有機金属化合物等を開始剤としたアニオン重合によって合成することが出来る。なかでもリビングアニオン重合によって得られる単分散の高分子化合物が最も簡単に血液適合性を有する高分子材料を作ることが出来る。ラジカル重合で合成した場合、重量平均分子量(Mw)を数平均分子量(Mn)で割った比(Mw/Mn)が大きく、したがって、分子量分布の範囲が広いため、低分子領域の可塑化効果が働き、高粘度化するためには平均分子量を極めて大きくとるか、分別沈殿により低分子領域の高分子材料を除去する必要がある。この高重合化のためには、モノマー、重合溶媒の精製を高度に行う必要があり、分別沈殿には多量の有機溶剤/有機非溶媒が必要になるので、何れもコストアップが避けられない。これらのことから、本発明のための血液適合性アルコキシアルキル(メタ)アクリレート系材料においては合成の容易さ、精製工程の容易さから、アニオン重合法によって合成された高分子材料の使用が好ましい。本発明に用いる高分子材料は重量平均分子量(Mw)を数平均分子量(Mn)で割った比(Mw/Mn)が1.0~1.5の範囲にあることが好ましい。より好ましくは、1.0~1.2である。

【0019】本発明に用いる血液適合性材料は上記式(1)で表される繰り返し単位のみ単独重合体として通常使用されるが、得られる重合体の物性を改良するために他のモノマー単位との共重合体、または混合物とすることも可能である。他のモノマーとしては、スチレン、ブタジエン、イソプレン等の不飽和炭化水素、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチルなどの(メタ)アクリル酸エステル類などのアクリレート系モノマー、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、モルフォリンアクリルアミドなどのアクリルアミド系モノマーなどが挙げられる。また、共重合様式としてはランダム重合、ブロック共重合、グラフト共重合など何れでも構わない。尚、これらの他のモノマーの使用量は、本発明に用いる式(1)の繰り返し単位を主要構成成分とする高分子材料の血液適合性および熱安定性を損なわない範囲で用いることができ、具体的には重合体全体の40mol%以

下、より好ましくは10m²以下、さらに好ましくは5m²以下で使用する事ができる。

【0020】

【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明する。但し、本発明はこれに限定されるものではない。尚、本発明においては、実際の中空糸膜型人工肺が受けるであろう熱履歴をすべて再現することは不可能なので、その代替実験として、60℃の空気オープン中に、図1に例示した中空糸膜モジュールを1時間置き、その前後でのガス流量測定から、ガスフラックスの比を求めることで評価し、熱処理後のガスフラックスが未熱処理に比べて85%以上であるものを合格として評価した。なお、以下に示す実施例1～5の人工肺モジュールを体外循環回路中に組み込み37℃の血液温度で1L/minで4時間灌流させた。このとき、血液中の血小板の変化率は240分後でも15%以下であった。血小板の変化率の測定法は、特開平11-114056号に記載される。

(実施例1) メトキシエチルアクリレート10gをトルエン90mlに溶解し、ここにアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)をモノマーに対し0.3～0.7wt%相当量を添加し、窒素雰囲気下70℃に一夜間加熱することでラジカル重合法によりポリメトキシエチルアクリレート(以下、PMEAと略することがある)の合成を行った。該ポリマーをヘキサン/ジエチルエーテル混合溶液にて再沈殿することでPMEAを得た。また、こうして得られたPMEAの粘度を東京計器社製E型粘度計

Visconic EHD型、回転円錐版はコーン型、直径15.4mmのものをを用い、回転数は0.5rpm、温度65℃にて測定し表1に示した。また得られたPMEAを図1に例示した中空糸膜の外表面に被覆した。即ち、PMEAを水・メタノール・エタノールの混合溶媒比6:1:3に溶解し、濃度0.5wt%の高分子溶液を調整した。この溶液を内径195μm、外径295μm、空隙率35%の多孔質ポリプロピレン中空糸膜からなる膜

面積1.8m²の人工肺モジュールの血液流通側に流し、人工肺の血液接触部全体にPMEAを被覆した。溶媒を溜去後、人工肺モジュールのガスフラックスをN₂ガスを流して測定し、次いで該人工肺モジュールを60℃の空気オープン中に1時間置き、熱処理を行った後、同様にガスフラックスを測定した。ガスフラックス維持率(%)の測定結果を表1に示す。尚、血液接触部のPMEA被覆量は、メタノールを用いた溶媒抽出法で測定した結果、平均0.17g/m²であった。

【0021】(実施例2) メトキシエチルアクリレート10gをトルエン90mlに溶解し、マイナス60℃まで冷却する。ここに、重合触媒であるブチルリチウムを添加し、窒素雰囲気下にて10時間攪拌し重合を行った。重合反応の活性末端を失活させるためにメタノールを添加し、重合反応を終了した。その後、該トルエン溶液を希塩酸で洗浄し触媒由来金属を除去し、蒸留水にて洗浄後、ヘキサン中にて再沈殿することで、アニオン重合法によりPMEAを得た。得られたPMEAの粘度、ガスフラックス維持率(%)、および血液接触部のPMEA被覆量を実施例1と同様に測定し表1に示した。

【0022】(実施例3～5) ラジカル重合、またはアニオン重合の重合条件(重合開始剤、重合時間、反応温度、反応溶媒)を変えて各種PMEAを得た。得られたPMEAの粘度、ガスフラックス維持率(%)、および血液接触部のPMEA被覆量を実施例1、2と同様に測定し表1に示した。

【0023】(比較例1、2) 実施例1と同様のラジカル重合で、ただし重合開始剤、重合時間、反応温度、反応溶媒を変えて重合を行い、それぞれ粘度が4;200ポイズ(420Pa·s)、および2,300ポイズ(230Pa·s)のPMEAを得た。得られたPMEAの粘度、およびガスフラックス維持率(%)を実施例と同様に測定し表1に示した。

【0024】

【表1】

表 1

	PMEA粘度 (Pa·s) (65℃)	重合方法	ガスフラックス 維持率 (%)	被覆量 (g/m ²)
実験例	未コート	—	100	0
実施例1	1800	ラジカル重合	98	0.17
実施例2	1600	アニオン重合	98	0.17
実施例3	1200	ラジカル重合	99	0.16
実施例4	780	ラジカル重合	99	0.15
実施例5	570	アニオン重合	87	0.15
比較例1	420	ラジカル重合	75	0.15
比較例2	230	ラジカル重合	65	0.14

【0025】

【発明の効果】従来、人工心肺回路の血液接触部を血液適合性材料で被覆した場合、微細孔内に被覆液が入り、微細孔の塞栓によるガス交換速度の低下という問題を引き起こすことがあった。本発明の人工心肺回路システムは、特定粘度の血液適合性に優れたポリアルコキシ（メタ）アクリレート系の高分子材料を血液接触部に被覆しているため、製造工程や製造後に高温環境に曝されても、均一な被覆状態を保つことができるので、生体適合性が高い。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明における中空糸膜型人工肺の一例を示す部分断面正面図である。

【符号の説明】

50 中空糸膜型人工肺

51 ハウジング

52 中空糸膜

53, 54 隔壁

55 気体流路

56 血液流路

57 血液流入口

58 血液流出口

60 ガス流入口

61, 66 環状凸部

63, 67 流路形成部材

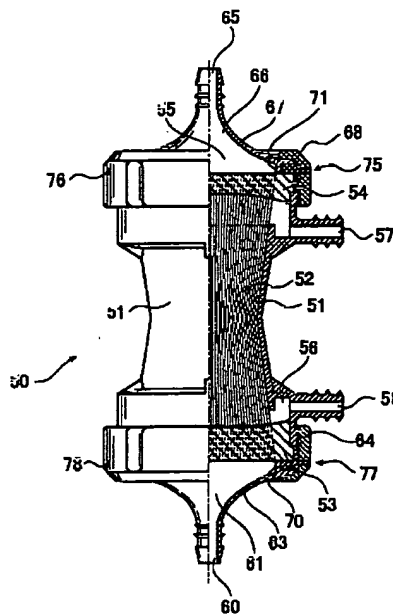
64, 68 ネジリング

65 ガス流出口

70, 71 凸部

75, 76, 77, 78 孔

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 安齊 崇王
 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地
 テルモ株式会社内

Fターム(参考) 4C077 AA02 AA03 BB06 KK01 KK04
 LL05 LL13 LL23 NN10 PP08
 PP10 PP15
 4C081 AB32 AB35 AC15 AC16 BA15
 BB04 CA021 CA081 CA082
 CA131 CA281 DA03 DA04
 DB07 DC03 EA06
 4D006 GA35 HA02 MA01 MA10 MB20
 MC23 MC37 NA01 PB64 PC48